

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 58-121214
(43)Date of publication of application : 19.07.1983

(51)Int.Cl.

A61K 31/365
// C07D307/58

(21)Application number : 57-002080

(71)Applicant : KANEGAFUCHI CHEM IND CO LTD

(22)Date of filing : 09.01.1982

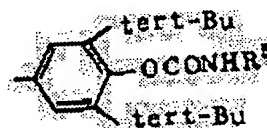
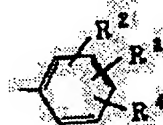
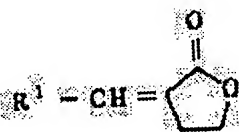
(72)Inventor : KATSUMI IKUO
KONDO HIDEO
YAMASHITA KATSUJI
HIDAKA TAKAYOSHI
HOSOE KAZUNORI
ARIKI YUTAKA
YAMASHITA TOSHIAKI
WATANABE KIYOSHI

(54) INHIBITOR OF BLOOD PLATELET AGGREGATION

(57)Abstract:

PURPOSE: The titled drug useful as an antithrombosis, having low toxicity and inhibitory action on blood platelet aggregation, comprising α -(substituted methylene)- γ -butyrolactone derivative or its salt as an active ingredient.

CONSTITUTION: The titled inhibitor comprising an α -(substituted methylene)- γ -butyrolactone derivative shown by the formula I [R¹ is a group shown by the formula II (R² is H, lower alkyl, OH, etc.; R³ is H, lower alkoxy, or halogen; R⁴ is H or OH), a group shown by the formula III (R⁵ is lower alkyl, phenyl, etc.), naphthyl, pyridyl, etc.] or its salt as an active ingredient. Blood platelets playing an important role in hemostatic mechanism cause extraordinary adhesion or aggregation particularly in malignant tumor, burn, arteriosclerosis, etc., and they as inducers cause thrombosis or thrombus is also caused by the aggregation of blood platelet in artificial organs, transfusion, etc. But the compound shown by the formula I shows improved inhibitory action on blood platelet aggregation.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other

than the examiner's decision of rejection or
application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of requesting appeal against
examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2000 Japan Patent Office

⑨ 日本国特許庁 (JP)
 ⑩ 公開特許公報 (A)

⑪ 特許出願公開
 昭58-121214

⑫ Int. Cl.⁹
 A 61 K 31/365
 // C 07 D 307/58

識別記号
 A C B

庁内整理番号
 6408-4C
 7043-4C

⑬ 公開 昭和58年(1983)7月19日
 発明の数 1
 審査請求 未請求

(全 7 頁)

⑭ 血小板凝集阻害剤

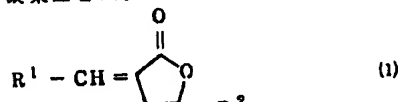
- ⑯ 特 願 昭57-2080
 ⑯ 出 願 昭57(1982)1月9日
 ⑯ 発 明 者 勝見郁男
 神戸市垂水区千鳥ヶ丘3丁目22-31
 ⑯ 発 明 者 近藤秀雄
 高砂市高砂町沖浜町2番63号
 ⑯ 発 明 者 山下勝治
 神戸市須磨区高倉台3丁目9番34-201号
 ⑯ 発 明 者 日高隆義
 神戸市垂水区本多聞4丁目3番

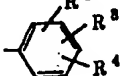
- 204-101
 ⑯ 発 明 者 細江和典
 高砂市西畑3丁目8番5号
 ⑯ 発 明 者 有木豊
 姫路市大塩町天神141の4
 ⑯ 発 明 者 山下俊章
 加古川市新神野8丁目16-1
 ⑯ 発 明 者 渡辺清
 明石市松ヶ丘5丁目15の41
 ⑰ 出 願 人 鐘淵化学工業株式会社
 大阪市北区中之島3丁目2番4号
 ⑱ 代 理 人 弁理士 浅野真一

明 細 書

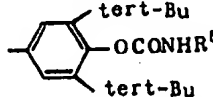
1. 発明の名称 血小板凝集阻害剤
 2. 特許請求の範囲

1. 下記の一般式(I)で表わされる α -（置換メチレン）- γ -ブチロラクトン誘導体またはその生理的に許容される塩を有効成分とする血小板凝集阻害剤。



{ ここで、 R^1 は  (R^2 は水素、

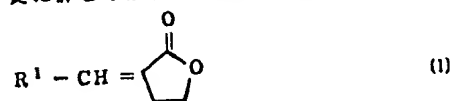
低級アルキル基、水酸基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子またはシアノ基を示し、 R^3 は水素、低級アルコキシ基またはハロゲン原子を示し、 R^4 は水素または水酸基を示す) で

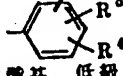
表わされるフェニル基、 (R^5 は低級アルキル基、低級シクロアルキル基またはフェニル基を示す) で表わされる

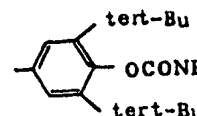
基、ナフチル基、ヒドロキシナフチル基、低級アルキルフリル基、ピリジル基またはインドリル基を表わす。}

8. 発明の詳細な説明

本発明は、血小板凝集阻害剤に関するものである。更に詳しくは、本発明は一般式(I)



{ ここで、 R^1 は  (R^2 は水素、低級アルキル基、水酸基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子またはシアノ基を示し、 R^3 は水素、低級アルコキシ基またはハロゲン原子を示し、 R^4 は水素または水酸基を示す) で表わされるフェニル

基、 (R^5 は低級アルキル基、低級シクロアルキル基またはフェニル基を示す) で表わされる基、ナフチル基、ヒドロキシナフチル基、低級アルキルフリル基、ピリジル基

またはインドリル基を表わす。)

で表わされる α -(置換メチレン)- γ -ブチロ
ラクトン誘導体またはその造塩可能なものの塩の
うちで生理的に許容されるものを有効成分とする
血小板凝集阻害剤を内容とする。

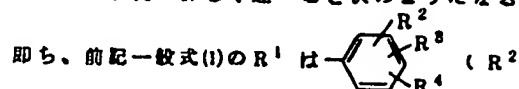
止血機構に於て重要な役割を果たしている血小板
は、特に悪性腫瘍、火傷、動脈硬化などに於て異
常な粘着や凝集が起り、これが誘引となつて血栓
症を引き起す場合が多い。更に最近では、人工腎
臓、人工心臓、その他の人工臓器および輸血等で
血液を生体外で取り扱う場合が多いが、この際にも
血小板の凝集によつて引き起される血栓の生成
を防ぐ必要がある。近年、このような血小板凝集
に由来する血栓症は漸増の傾向にあり、適切な血
小板凝集抑制作用を有する血小板凝集阻害作用を
有する抗血栓剤の開発が望まれている。

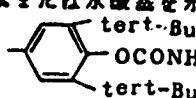
本発明者らは、 α -(置換メチレン)- γ -ブ
チロラクトン誘導体の薬理作用を広く試験した結
果、一般式(I)で表わされる化合物およびその造塩
可能なものの塩が優れた血小板凝集抑制作用を有

ビリジル基またはインドリル基を表わすものであ
るが、 R^2 の低級アルキル基としてはメチル基、
エチル基、プロピル基、ブチル基、ヘキシル基等
が挙げられ、低級アルコキシ基としてはメトキシ
基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、ヘ
キシルオキシ基等が挙げられ、ハロゲン原子とし
てはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられ、 R^3
の低級アルコキシ基としてはメトキシ基、エトキ
シ基、プロポキシ基、ブトキシ基、ヘキシルオキ
シ基等が挙げられ、ハロゲン原子としてはフッ素、
塩素、臭素、ヨウ素が挙げられ、 R^5 の低級アル
キル基としてはメチル基、エチル基、プロピル基、
ブチル基、ヘキシル基が挙げられ、低級シクロア
ルキル基としてはシクロプロピル基、シクロブチ
ル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等が
挙げられ、ナフチル基としては1-ナフチル基、
2-ナフチル基が挙げられ、ヒドロキシナフチル
基としては2-ヒドロキシ-1-ナフチル基、1-
ヒドロキシ-2-ナフチル基、8-ヒドロキシ
-2-ナフチル基等が挙げられ、低級アルキルフ

しは血小板凝集阻害作用を有することを見出し、
本発明を完成した。即ち、本発明の目的は血小板
凝集抑制剤ないしは血小板凝集阻害剤を提供する
ことにある。

本発明による血小板凝集阻害剤は、一般式(I)で
表わされる α -(置換メチレン)- γ -ブチロラ
クトン誘導体またはその造塩可能なものの塩のう
ちで生理的に許容されるものを有効成分とするも
のであるが、更に詳しく述べると次のようになる。



は水素、低級アルキル基、水酸基、低級アルコキ
シ基、ハロゲン原子またはシアノ基を示し、 R^3
は水素、低級アルコキシ基またはハロゲン原子を
示し、 R^4 は水素または水酸基を示す)で表わさ
れるフェニル基、 (R^5 は

低級アルキル基、低級シクロアルキル基またはフ
エニル基を示す)で表わされる基、ナフチル基、
ヒドロキシナフチル基、低級アルキルフリル基、

リル基としては5-メチル-2-フリル基、5-
エチル-2-フリル基等が挙げられ、ビリジル基
としては2-ビリジル基、8-ビリジル基、4-
ビリジル基が挙げられ、インドリル基としては2-
インドリル基、8-インドリル基、5-インド
リル基等が挙げられる。一般式(I)で表わされる化
合物を具体例で示せば次のようなものが挙げられ
る。

α -(ベンジリデン)- γ -ブチロラクトン(以下化合物Iと略称する)

α -(p-メチルベンジリデン)- γ -ブチロ
ラクトン(以下化合物IIと略称する)

α -(m-メチルベンジリデン)- γ -ブチロ
ラクトン(以下化合物IIIと略称する)

α -(p-イソプロピルベンジリデン)- γ -
ブチロラクトン(以下化合物IVと略称する)

α -(p-ターシャリーブチルベンジリデン)-
 γ -ブチロラクトン(以下化合物Vと略称する)

α -(p-ヒドロキシベンジリデン)- γ -ブ
チロラクトン(以下化合物VIと略称する)

α -(8,4-ジヒドロキシベンジリデン)- γ -ブチロラクトン(以下化合物Ⅰと略称する)

α -(p-メトキシベンジリデン)- γ -ブチロラクトン(以下化合物Ⅱと略称する)

α -(m-メトキシベンジリデン)- γ -ブチロラクトン(以下化合物Ⅲと略称する)

α -(2-ヒドロキシ-5-メトキシベンジリデン)- γ -ブチロラクトン(以下化合物Ⅳと略称する)

α -(4-ヒドロキシ-8,5-ジメトキシベンジリデン)- γ -ブチロラクトン(以下化合物Ⅴと略称する)

α -(3-エトキシ-4-ヒドロキシ-5-ヨードベンジリデン)- γ -ブチロラクトン(以下化合物Ⅵと略称する)

α -(2,6-ジクロロベンジリデン)- γ -ブチロラクトン(以下化合物Ⅶと略称する)

α -(p-シアノベンジリデン)- γ -ブチロラクトン(以下化合物Ⅷと略称する)

α -(3,5-ジターシャリーブチル-4-メ

チルアミノカルボニルオキシベンジリデン)- γ -ブチロラクトン(以下化合物Ⅸと略称する)

α -(8,5-ジターシャリーブチル-4-エチルアミノカルボニルオキシベンジリデン)- γ -ブチロラクトン(以下化合物Ⅹと略称する)

α -(8,5-ジターシャリーブチル-4-ブチルアミノカルボニルオキシベンジリデン)- γ -ブチロラクトン(以下化合物Ⅺと略称する)

α -(8,5-ジターシャリーブチル-4-シクロヘキシルアミノカルボニルオキシベンジリデン)- γ -ブチロラクトン(以下化合物Ⅻと略称する)

α -(4-アニリノカルボニルオキシ-8,5-ジターシャリーブチルベンジリデン)- γ -ブチロラクトン(以下化合物Ⅼと略称する)

α -(1-ナフチルメチレン)- γ -ブチロラクトン(以下化合物ⅠⅠと略称する)

α -(2-ヒドロキシ-1-ナフチルメチレン)- γ -ブチロラクトン(以下化合物ⅠⅡと略称する)

α -(5-メチル-2-フリルメチレン)- γ -ブチロラクトン(以下化合物ⅠⅢと略称する)

α -(3-ピリジルメチレン)- γ -ブチロラクトン(以下化合物ⅠⅣと略称する)

α -(3-インドリルメチレン)- γ -ブチロラクトン(以下化合物ⅠⅤと略称する)

などである。

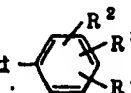
一般式(1)で表わされる化合物のうち、置換基として水酸基を有する化合物は、塩基と塩を形成することが可能であり、塩基としては一般式(1)で表わされる化合物のうち置換基として水酸基を有する化合物と造塩可能な任意のものを選ぶことが出来る。具体的塩の例としては、例えば(1)金属塩、特にアルカリ金属、アルカリ土類金属、アルミニウムとの塩、(2)アンモニウム塩、(3)アミン塩、特にメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピペリジン、モルホリン、ヘキサメチレンイミン、アニリン、ピリジン等との塩があるが、血小板凝集阻害剤としてはこれらの塩のうちから生理的に許容されるもの

を選べばよい。

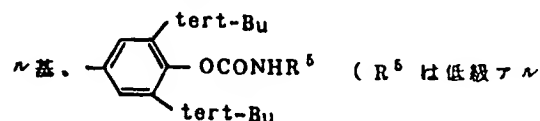
上記の化合物およびその塩はいずれも優れた血小板凝集阻害作用を有し、低毒性の化合物であり、本発明の目的に合致するものであると言える。上記の一般式(1)で表わされる化合物は次の様な方法により合成することが出来る。

(1) G. A. Howie らの方法〔ジャーナル・オブ・メデイシナル・ケミストリー、17、840(1974)〕に従って一般式(2)



{ここで、 R^1 は  (R^2 は水素、低

級アルキル基、水酸基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子またはシアノ基を示し、 R^3 は水素、低級アルコキシ基またはハロゲン原子を示し、 R^4 は水素または水酸基を示す)で表わされるフェニ



キル基、低級シクロアルキル基またはフェニル基

を示す)で表わされる基、ナフチル基、ヒドロキシナフチル基、低級アルキルフリル基、ビリゾル基またはインドリル基を表わす。)

で表わされるアルデヒド類と一般式



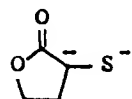
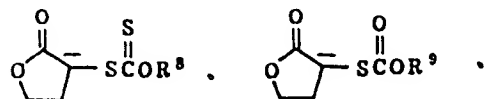
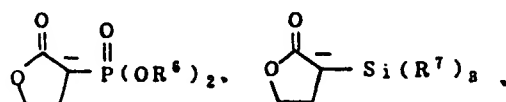
で表わされる α -(トリアリールホスホワニリデン)- γ -ブチロラクトン類とを反応させることにより合成される。この方法はいわゆるウィッティヒ反応を用いるものであるが、上記アルデヒド類と反応させるイリドとしては上記の化合物以外にトリアルキルホスフィン、トリフェニルアルシンから誘導されるイリドも同様に用いることが出来る。

(2) H. Zimmerらの方法〔ジャーナル・オブ・オルガニク・ケミストリー、24、28(1959)〕に従つて前述の一般式(2)で表わされるアルデヒド類と γ -ブチロラクトンとを塩基または酸を触媒として縮合させることによつて合成される。触媒として用いることが出来る塩基としてはナトリウ

ムメチラート、ナトリウムエチラート等のアルカリ金属アルコラート、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水素化物、ビペリジン、モルホリン、エタノールアミン等のアミン類、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水素化物、リチウムジイソプロピルアミド等のアルカリ金属アミド、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等の有機酸アルカリ金属塩が挙げられる。また、触媒として用いることが出来る酸としては、三フッ化ホウ素、四塩化チタン、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸等が挙げられる。

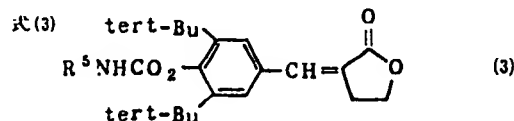
(3) S. Tsuboiらの方法〔ケミストリー・レターズ、1825(1978)〕に従つて前述の一般式(2)で表わされるアルデヒド類と2-アセチル- γ -ブチロラクトンとを炭酸カリウム等の塩基触媒で反応させることにより合成される。

(4) 前述の一般式(2)で表わされるアルデヒド類と下記に示す化合物との反応により合成することが出来る。



(R^6, R^7, R^8, R^9 はアルキル基を示す)

(5) 一般式(1)で表わされる化合物のうち、一般



(R^5 は低級アルキル基、低級シクロアルキル基またはフェニル基を示す)で表わされる化合物は、前記の(1)から(4)の方法に従つて合成した α -(8,5-ジターシャリーブチル-4-ヒドロキシベンゾリデン)- γ -ブチロラクトンと一般式 $R^5-\text{NCO}$ (R^5 は低級アルキル基、低級シクロ

アルキル基またはフェニル基を示す)で表わされるイソシアナート類とを反応させることにより合成することが出来る。

血小板凝集阻害作用

本発明による血小板凝集阻害剤は前記一般式(1)で表わされる化合物または造塩可能なものの塩を有効成分とするものである。これらの化合物の血小板凝集阻害作用および毒性は下記の実験例に示される通りである。なお、アサキドン酸による血小板凝集作用はJ. B. Smithらの方法〔ザ・ジャーナル・オブ・クリニカル・インベスティゲイション、58、1468(1978)〕に準じて試験した。

具体的には以下に示す方法により血小板凝集阻害作用を試験した。

(1) 多血小板血漿 (PRP液) の調製

日本白色種雄性ウサギの頸動脈より血液(血液9容: 8.8%クエン酸ナトリウム溶液1容)を採取し、1000 r.p.m. 10分間遠心分離を行ない、その上清をPRP液として用いた。

(2) アラキドン酸溶液の調製

アラキドン酸ナトリウムを生理食塩水に溶解し、アラキドン酸 2 ㎎/㎖ 溶液を調製した。

(3) 測定

血小板凝集計のキュベットに P R P 液 0.9 ㎖ と被検化合物のメタノール溶液 0.01 ㎖ とを入れ、37℃で1分間インキュベートしたのち、血小板凝集惹起剤であるアラキドン酸溶液 0.05 ㎖ を添加した。血小板凝集に伴う透過度の変化を追跡し、被検化合物の血小板凝集阻害力を測定した。被検化合物の濃度を種々変えて測定を行ない、血小板凝集を完全に阻害するために必要な被検化合物の最小濃度を求めた。結果を表1に示す。本発明による化合物は強い血小板凝集阻害作用を有することが分る。なお、表1に示した化合物番号は前述の化合物番号に対応するものである。

表1 血小板凝集阻害作用および急性毒性

化合物	最小阻害濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	急性毒性 LD_{50} (mg/kg)
化合物 I	50	> 1000
II	50	> 1000
III	50	> 1000
IV	50	> 1000
V	50	> 1000
VI	50	> 1000
VII	50	> 1000
VIII	50	> 1000
IX	50	> 1000
X	50	> 1000
XI	50	> 1000
XII	50	> 1000
XIII	50	> 1000
XIV	50	> 1000
XV	25	> 1000
XVI	25	> 1000
XVII	25	> 1000
XVIII	50	> 1000
XIX	25	> 1000
XX	50	> 1000
XXI	100	> 1000
XXII	50	> 1000
XXIII	50	> 1000
XXIV	100	> 1000
アスピリン (公知化合物)	150	> 1000
インドメタシン (公知化合物)	5	40~80

急性毒性

ICR系雌性マウス(体重20~25g)を用い、1群6匹とした。被検化合物を2.5%アラビウム水溶液に懸濁したものを0.1 ml/10g 体重の割合で経口投与した。投与後2週間にわたり、一般症状を観察して、死亡例数/供試例数を求め、50%致死量 LD_{50} (mg/kg) を推定した。結果を表1に示す。本発明の化合物はいずれも低毒性であることが分る。

調剤および投与量

本発明による血小板凝集阻害剤の製剤としては、経口、経腸または非経口的投与による製剤のいずれをも選ぶことが出来る。具体的製剤としては錠剤、カプセル剤、細粒剤、シロップ剤、坐薬等を挙げることが出来る。本発明による血小板凝集阻害剤の製剤の担体としては、経口、経腸、その他非経口的に投与するために適した有機または無機の固体または液体の、通常は不活性な薬学的担体材料が用いられる。具体的には、例えば、結晶性セルロース、ゼラチン、乳糖、澱粉、ステアリン

酸マグネシウム、タルク、植物性および動物性脂肪および油、ガム、ポリアルキレングリコールがある。製剤中の担体に対する本発明による血小板凝集阻害剤の割合は0.2~100%の間で変化させることが出来る。また、本発明による血小板凝集阻害剤は、これと両立性の他の血小板凝集阻害剤その他の医薬を含むことが出来る。この場合、本発明による血小板凝集阻害剤が、その製剤中の主成分でなくてもよいことはいうまでもない。

本発明による血小板凝集阻害剤は、一般に所望の作用が副作用を伴うことなく達成される投与量で投与される。その具体的な値は医師の判断で決定されるべきであるが、一般に成人1日当り10mg~10g、好ましくは20mg~5g程度で投与されるのが普通であろう。なお、本発明の血小板凝集阻害剤は有効成分として1mg~5g、好ましくは8mg~1gの単位の薬学的製剤として投与することが出来る。

以下に製造例および実施例を挙げて本発明を説明するが、本発明はそれらによつて限定されるも

のではない。

製造例1 化合物Iの合成

p-ターシャリーブチルベンズアルデヒド4.85g、 α -トリフエニルホスホニリデン- γ -ブチロワクトン10.85g、及びジメチルスルホキシド(DMSO)40mlの混合物を80℃で2時間反応させた。反応混合物に10倍量のクロロホルムを加えて、まず水で洗浄し、次いで亜硫酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、更に水で2回洗浄した。このクロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧にてクロロホルムを留去し、得られた残渣をエタノールに溶解し、結晶化を行ない、無色結晶2.22gを得た(収率32%)。NMRスペクトル及びIRスペクトルから、このものが目的化合物である事が確認された。

製造例2~9

表2に示した反応試料および反応時間を用い、製造例1と同様の操作により目的とする化合物を製造した。製造例を表2に示す。

表 2

例	化合物	アルデヒド	α -トリフェニルホスホニリデン- γ -ブチロラクトン	DMSO	反応時間	収量(収率)	
2	VI	3,4-ジヒドロキシベンズアルデヒド	2.00g	5.02g	20ml	2 時間	0.84g(16%)
3	II	m-メトキシベンズアルデヒド	2.00g	5.09g	20ml	8.3時間	1.89g(46%)
4	I	2-ヒドロキシ-5-メトキシベンズアルデヒド	2.00g	4.55g	20ml	6 時間	0.86g(32%)
5	XI	4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシベンズアルデヒド	0.98g	1.76g	10ml	3 時間	0.98g(77%)
6	XII	3-エトキシ-4-ヒドロキシ-5-ヨードベンズアルデヒド	2.00g	2.87g	20ml	2.5時間	1.62g(66%)
7	XX	α -ナフトアルデヒド	2.00g	4.44g	20ml	3 時間	1.51g(52%)
8	XXI	2-ヒドロキシ-1-ナフトアルデヒド	2.00g	4.02g	20ml	2.5時間	0.70g(25%)
9	XXIII	ニコチンアルデヒド	2.00g	6.47g	20ml	7.2時間	1.48g(45%)

表 3

例	化合物	イソシアナート		α -(8, 5-ジターシャリーブチル-4-ヒドロキシ)- γ -ブチロワクトン	反応温度	反応時間	収量 (収率)
12	XVI	エチルイソシアナート	0.52ml	2.00g	85℃	4 時間	1.20g (41%)
13	XVII	n-ブチルイソシアナート	0.74ml	2.00g	85℃	7.5時間	0.96g (36%)
14	XVIII	シクロヘキシルイソシアナート	0.85ml	2.00g	80℃	4.5時間	1.27g (45%)
15	XX	フェニルイソシアナート	1.09ml	3.02g	70℃	5 時間	2.89g (74%)

製造例10 化合物ⅩⅡの合成

5-メチル-2-フルフラール11.01gとア-ブチロラクトン17.22gとをトルエン100mlに溶解し、ナトリウムメチレート10.81gを加えて、攪拌しながら80℃で30分間反応させた。この反応混合物を10%硫酸200mlに注いで、室温で1時間攪拌した。生成した沈殿をろ取し、酢酸エチルより再結晶することにより1.81gの黄色結晶を得た(収率7.3%)。NMRスペクトル及びIRスペクトルから、このものが目的化合物である事が確認された。

製造例11 化合物ⅩⅢの合成

α-(3,5-ジターシャリーブチル-4-ヒドロキシベンジリデン)-ア-ブチロラクトン3.02g、トリエチルアミン0.2ml、トルエン5ml、及びメチルイソシアナート0.59mlの混合物を70℃で5時間反応させた。生成した結晶をろ取し、少量のトルエンでこれを洗浄して風乾した。この結晶をエタノールから再結晶して1.65gの無色結晶を得た(収率50%)。NMRスペクトル

ル、IRスペクトルから、このものが目的化合物である事が確認された。

製造例12~15

表8に示した反応試料および反応時間を用い、製造例11と同様の操作により目的とする化合物を製造した。製造例を表8に示す。

実施例1

化合物Ⅰ100g、乳糖55g、および乾燥珪酸および糖粉41gの混合物を水20mlと練合した後、16メッシュのスクリーンに通して押し出し、40℃で乾燥して顆粒化した。次いで、ステアリン酸マグネシウム4gと均一に混合し、常法により打錠して1錠200mg中に100mgの化合物Ⅰを含む錠剤を得た。

実施例2

実施例の化合物Ⅰに代えて、化合物ⅩⅤを用いて例1と同様の方法で、1錠200mg中に100mgの化合物ⅩⅤを含む錠剤を得た。

実施例3

実施例1と全く同様にして得た顆粒1.96gを

ステアリン酸マグネシウム4gと混合した後、これを200mgずつ、2号硬カプセルに充填し、1カプセルに化合物Ⅰを100mg含む硬カプセル剤とした。

実施例4

実施例3の化合物Ⅰに代えて、化合物ⅩⅤを用いて実施例3と同様の方法で、1カプセルに化合物ⅩⅤを100mg含む硬カプセル剤とした。

実施例5

化合物Ⅰ	10.0g
乳糖	85.0g
結晶セルロース	4.5g
ステアリン酸マグネシウム	1.5g

上記成分をよく混合して、1g中に化合物Ⅰを100mg含む散剤を得た。

実施例6

実施例5の化合物Ⅰに代えて、化合物ⅩⅤを用いて例6と同様の方法で、1g中に化合物ⅩⅤを100mg含む散剤を得た。

手続補正書(第4号)

昭和57年12月3日

特許庁長官 若杉和夫 殿

1. 事件の表示

昭和57年 特許 第2080号

2. 発明の名称 血小板凝集阻害剤

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所 大阪市北区中之島三丁目2番4号
(094) 船岡化学工業株式会社
氏 名(名称) 代表者 高田 敏

4. 代理人

住 所 〒550 大阪市西区京町堀1丁目13番2号
番 屋 5 号
氏 名 弁護士 浅野 真一

5. 補正命令の日付

6. 補正により増加する発明の数

7. 特許庁 付 明細書の発明の詳細な説明の欄

57.12.6

出願第二稿

石原

8. 補正の内容

明細書第20頁、表3、α-(3,5-ジターシャリーブチル-4-ヒドロキシ)-ア-ブチロラクトン"をα-(3,5-ジターシャリーブチル-4-ヒドロキシベンジリデン)-ア-ブチロラクトン"に訂正する。

以上